

## Zaburzenia poznawcze i neurologiczne u potomstwa matek chorych na padaczkę – czynniki ryzyka

Cognitive and neurological disorders in offspring of mothers with epilepsy – risks factors

Klinika Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Klinika Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki

Zakład Neurologii Wydziału Kształcenia Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Wendorff

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii Instytutu CZMP, ul. Rzgowska 281/289, Łódź 93-338,

tel./faks: 42 271 14 12, e-mail: janusz\_wendorff@o2.pl

*Praca finansowana ze środków własnych*

### Streszczenie

Od lat 80. ubiegłego stulecia prowadzone są badania nad stanem zdrowia potomstwa matek chorych na padaczkę. Badania te wskazywały na dość znaczny odsetek dzieci z upośledzeniem umysłowym i wadami wrodzonymi. Uważa się, że było to związane z mniej skutecznym leczeniem w czasie ciąży, stosowaniem leków przeciwpadaczkowych o większych właściwościach teratogennych (fenobarbital, fenytoina), a także politerapii jako zasady prowadzenia leczenia przeciwpadaczkowego. Kobiet ciężarnych z padaczką nie obejmowano wówczas specjalistyczną opieką neurologa i położnika. Współczesne badania oceniające stan neuropsychologiczny potomstwa matek chorych na padaczkę zwracają uwagę na opóźnienia w rozwoju psychoruchowym, zwiększone ryzyko ujawniania się dużych i małych wad OUN, padaczki, jak również nieco niższej niż przeciętnie globalnej sprawności intelektualnej oraz niewielkich dysfunkcji neurologicznych. Opóźnienia rozwoju psychoruchowego dotyczą głównie koordynacji wzrokowo-ruchowej, mowy i kontaktów społecznych. Ostatnie badania prospektywne dzieci matek chorych na padaczkę wskazują, że znamienne częściej spotyka się wśród nich padaczkę (7% do końca pierwszej dekady) niż wynikało z dotychczasowych prac retrospektywnych. W tym okresie częściej u potomstwa matek z wczesnym ujawnieniem się padaczki z napadami nieświadomości pojawiają się objawy padaczki uogólnionej (różne zespoły). Politerapia i monoterapia kwasem walproinowym stanowi istotny czynnik ryzyka obniżonego ilorazu inteligencji i mniej korzystnych wyników uczenia się. Znaczenie innych czynników ryzyka, w tym czynników środowiskowych, nie jest wystarczająco poznane. Niski poziom socjoekonomiczny i męska płeć dziecka wyraźnie niekorzystnie modyfikują wpływ leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ciąży. Dotychczasowe badania nie obejmują jednak odpowiednio licznych grup potomstwa matek chorych na padaczkę, a metody oceny stosowane przez poszczególnych autorów różnią się istotnie. Nie znane są także w większości mechanizmy wpływu różnych czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój funkcji poznawczych u dzieci matek chorych na padaczkę.

**Słowa kluczowe:** padaczka u matki, rozwój psychomotoryczny potomstwa, zaburzenia poznawcze, padaczka u dzieci, czynniki ryzyka

### Summary

Since the eighties of the 20<sup>th</sup> century, studies have been carried out on the health state of children of epileptic mothers. These studies indicated quite high percentage of children with mental retardation and inborn defects. They are thought to be associated with less effective treatment in pregnancy, application of antiepileptic drugs of marked teratogenic properties (phenobarbital, phenytoin) and also with polytherapy as the principle of antiepileptic management. Then, the groups of pregnant women with epilepsy were not subjected to specialistic care of a neurologist and obstetrician. Current studies evaluating neuropsychological state of offspring of epileptic mothers point to the occurrence of psychomotor retardation, increased risk of manifestation of central nervous system significant and insignificant dysfunction, epilepsy as well as lower than on the average global intellectual ability and insignificant neurological dysfunction. Psychomotor retardation concerns mainly visual and auditory coordination, speech and social contacts. The latest prospective studies of epileptic mothers' offspring indicate that epilepsy is significantly more frequently manifested among them (7% till the end of the first decade)

than it was reported in earlier retrospective studies. In this period, generalized epilepsy (different syndromes) is more often revealed in offspring of mothers with early manifestation of epilepsy with attacks of unconsciousness. Polytherapy and monotherapy with valproic acid is a very important factor of the risk of decreased intelligence quotient and less beneficial results of learning. The importance of other risk factors including environmental has not been recognized sufficiently. Low socioeconomic level and the child's male gender modify distinctly unfavorably the effect of antiepileptic drugs administered in pregnancy. However, the so far carried out studies have not comprised sufficiently numerous groups of offspring of epileptic mothers and the methods of assessment applied by particular authors differ significantly. Furthermore, majority of mechanisms of the way different genetic and environmental factors affect the development of cognitive functions in offspring of epileptic patients are not known.

**Key words:** maternal epilepsy, psychomotor development of offspring, cognitive disorders, childhood epilepsy, risk factors

## WSTĘP

**P**rospektywne badania potomstwa matek chorych na padaczkę wskazują, że u ich dzieci mogą ujawnić się zaburzenia sfery poznawczej na ogół o niewielkim nasileniu, ale charakterystycznym obrazie psychologicznym<sup>(1-3)</sup>. Dzieci te wykazują zwiększone ryzyko ujawnienia się dużych i małych wad OUN, a także, częściej niż w grupach kontrolnych do 10. roku życia, padaczki<sup>(4,5)</sup>.

Podłoże istniejących zaburzeń nie jest jednoznacznie ustalone. Rozważa się w tym względzie głównie wpływ leków przeciwpadaczkowych stosowanych przez matkę w ciąży, lecz również innych czynników neurobiologicznych, genetycznych, związanych z metabolizmem leków i samą padaczką oraz jej przebiegiem w ciąży, oraz czynników psychosocjalnych.

## CEL

Celem pracy jest przedstawienie stanu wiedzy na temat zaburzeń poznawczych u potomstwa matek chorych na padaczkę, wzięwszy pod uwagę szereg czynników ryzyka ze strony matki i dziecka, poczynając od okresu ciąży, poprzez poród, okres noworodkowy, a także wczesne dzieciństwo.

## ZABURZENIA ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO STWIERDZANE U DZIECI MATEK CHORYCH NA PADACZKĘ

Wielu autorów poddawało ocenie rozwój psychoruchowy dzieci matek chorych na padaczkę w ostatnich latach: Wendorff i wsp., Leavitt i wsp., Lösche i wsp., Wiśniewska<sup>(1,6-8)</sup>.

Do oceny wczesnych faz rozwoju psychoruchowego (do 24. miesiąca) przydatny okazał się orientacyjny test rozwoju psychoruchowego Denver<sup>(1,6)</sup>. Za pomocą tego testu można sprawdzić poziom psychoruchowy w czterech sferach rozwojowych: lokomocji i kontroli postawy, koordynacji wzrokowo-ruchowej, mowy i kontaktów społecznych. Porównując wyniki oceny u potomstwa matek chorych na padaczkę i w grupach kontrolnych dzieci urodzonych bez takiego obciążenia, stwierdzano istotne opóźnienia, szczególnie w zakresie koordynacji wzrokowo-ruchowej ( $p > 0,01$ ,  $p = 0,0002$ ), rozwoju mowy ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,03$ ) i kontaktów społecznych ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,008$ )<sup>(6,9)</sup>. Steinhausen i wsp. przeprowadzając badanie rozwoju psycho-

ruchowego w zakresie sfery poznawczej dzieci 15-miesięcznych skalą Bayleya, zauważyli tendencję do mniej korzystnego rozwoju ruchowego u dzieci matek z padaczką narażonych w czasie ciąży na leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z kobietami nieleczonymi w ciąży, a także ojców chorych na padaczkę<sup>(9)</sup>. Autorzy ci po raz pierwszy zwrócili uwagę na właściwy dobór grup kontrolnych w długofalowych badaniach neuropsychologicznych potomstwa matek chorych na padaczkę, podkreślając znaczenie wielu czynników zdrowotnych i psychosocjalnych matek w obu porównywanych grupach dzieci.

Badania dotyczące odpowiednio licznych grup ciężarnych z padaczką i ich potomstwa pokazują, że grupy badane i kontrolne wykazują szereg odmienności. Kociszewska, analizując 422 kobiety i ich dzieci (211 chorych na padaczkę, 211 z grupy kontrolnej), zwróciła uwagę na istotnie znamienne różnice w strukturze wieku kobiet (mniej ciężarnych z padaczką po 30. roku życia), wykształcenia (mniej kobiet z padaczką miało średnie i wyższe wykształcenie), w liczbie niepracujących zawodowo (więcej chorych z padaczką), palących w ciąży (więcej z padaczką), w zakresie obciążeń położniczych w poprzednich ciążach (częściej z padaczką)<sup>(10)</sup>. Przebieg ciąży kobiet chorych na padaczkę w związku z postępowaniem opieki położniczej i specjalistycznego leczenia neurologicznego w okresie prekonceptyjnym i ciąży zasadniczo nie różni się współcześnie od spotykanych u kobiet bez padaczki. Nadal jednak znamienne częstsze są porody następujące po krótszym czasie trwania ciąży – wcześniactwo<sup>(10)</sup>, większy jest odsetek krwawień z dróg rodnych w pierwszym trymestrze i objawów przedrzucawkowych<sup>(11)</sup>.

Na ocenę dalszego rozwoju funkcji poznawczych rzutować może obecność zespołu zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu (IUGR). Jako następstwa neurologiczne tego zespołu, oprócz zaburzeń funkcji poznawczych, obserwuje się zwiększoną podatność na wystąpienie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu II, a także udarów mózgu. Badania za pomocą rezonansu magnetycznego wykonane w 1. roku życia wskazują na zaburzenia dojrzewania istoty białej mózgu u dzieci urodzonych z objawami IUGR. W tym aspekcie istotnym czynnikiem tłumaczącym mechanizm opóźnienia rozwoju psychoruchowego u potomstwa matek z padaczką jest fakt, że wśród płodów i noworodków tych matek częściej spotyka się ten zespół. W grupie badanej przez Kociszewską 18,5% noworodków wykazywało cechy IUGR, podczas gdy odsetek tej patologii w grupie kontrolnej wynosił 8% ( $p = 0,0004$ )<sup>(10)</sup>. Również inne parametry stanu zdrowia po porodzie, mogące

mieć wpływ na dalszy rozwój psychoruchowy i funkcji poznawczych, w grupie noworodków matek chorych na padaczkę różnią się od grup kontrolnych, nawet w referencyjnych współczesnych ośrodkach położniczych. W dawniejszym piśmiennictwie znajdowano korelację między niską skalą Apgar a mniej korzystnym przyszłym rozwojem psychoruchowym i umysłowym dziecka. Precyzyjniejszym odzwierciedleniem stanu noworodka związanego z niedotlenieniem jest obecnie pomiar pH krwi pępowinowej. W grupie 43,1% noworodków matek chorych na padaczkę urodzonych w Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi stwierdzono, iż pH krwi pępowinowej wynosiło poniżej 7,25, natomiast w grupie kontrolnej tylko u 25,1% noworodków ( $p=0,0001$ ). Również średnie pH w obu grupach różniło się znamienne<sup>(10)</sup>.

Inne objawy „neurologiczne” obserwowane u noworodków matek chorych na padaczkę, cytowane przez autorów również w najnowszych publikacjach zajmujących się tym zagadnieniem, wynikać mogą z przebiegu padaczki u kobiet i jej leczenia w czasie ciąży. Do objawów tych można zaliczyć, oprócz wad wrodzonych czaszki i rdzenia (mniejszy obwód głowy, wady cewy nerwowej), także przemijającą hipokalcemię i drżenia grubofaliste<sup>(10)</sup>. Standardowe badanie neurologiczne wykonywane u noworodków matek chorych na padaczkę w zakresie napięcia mięśniowego, odruchów, siły mięśniowej i obecności drgawek noworodkowych na ogół nie wykazywało różnic w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(11)</sup>. W podgrupach noworodków, które były narażone jako płody na wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych, stosując precyzyjne skale oceny, można stwierdzić znamienne różnice, np. noworodki narażone na wpływ fenobarbitalu były oceniane znamienne wyżej w skali apatii, a na kwas walproinowy w skali mierzącej nadpobudliwość<sup>(2)</sup>.

Innym stosowanym narzędziem psychologicznym do oceny rozwoju psychoruchowego dzieci matek chorych na padaczkę jest analityczny test Enjojia. Za jego pomocą można ocenić możliwości dziecka w zakresie 6 sfer rozwojowych, analizując: globalne ruchy ciała, sprawność rąk, opanowanie przez dziecko najważniejszych czynności samoobsługi, kontaktów społecznych, mowy i rozumienia języka. W większości pól rozwojowych potomstwo matek chorych na padaczkę wykazuje opóźnienia. Istotnym spostrzeżeniem Hirano i wsp. jest stwierdzenie szczególnej dynamiki rozwojowej poszczególnych dysfunkcji<sup>(12)</sup>. Przy ocenie rozwoju psychoruchowego w 18. miesiącu życia nie zaobserwowano opóźnień w zakresie ruchów globalnych i sprawności dłoni, jednakże były one obecne w 3. roku życia, podczas gdy kontakty społeczne były bardziej korzystne w wieku 3 lat niż w wieku 18 miesięcy w porównaniu z grupami kontrolnymi.

### OGÓLNY POZIOM SPRAWNOŚCI INTELEKTUALNEJ

Wielu badaczy w ostatniej dekadzie oceniało ogólny poziom sprawności intelektualnej u potomstwa matek chorych na padaczkę w grupach obserwowanych retrospektywnie<sup>(12,13)</sup>, a także prospektywnie<sup>(1,9)</sup>. Większość autorów, analizując iloraz inteligencji u dzieci w wieku 6, 8 i 10 lat, przeprowadzała badanie skalą Wechslera dla dzieci, stwierdzając niższe średnie wyniki testu zarówno w skali słownej, jak i bezsłownej<sup>(1,2,8)</sup>.

Wiśniewska oceniała wartość ilorazu inteligencji w 5. roku życia dziecka powszechnie stosowanym testem przesiewowym w populacji dziecięcej w okresie przed rozpoczęciem nauki szkolnej – skalą inteligencji Termansa-Merrill. Badania te zostały przeprowadzone w grupie 80 dzieci urodzonych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki (40 potomstwa matek z padaczką, 40 dzieci stanowiło grupę kontrolną)<sup>(1)</sup>. Różnice w poziomie umysłowym w obu grupach były zbliżone ( $p=0,058$ ). Największą różnicę rozwojową wykazano w zakresie rozwoju percepcji wzrokowej i koordynacji wzrokowo-ruchowej. W grupie badanej 46% dzieci było opóźnionych w tym zakresie, a tylko 9,8% w grupie kontrolnej.

### WPLYW LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH

Autorzy licznych prac, analizując iloraz inteligencji w grupie potomstwa matek leczonych wieloma lekami przeciwpadaczkowymi w ciąży, wykazują, że jest on niższy w stosunku do osiąganego przez dzieci, których matki otrzymywały jeden lek przeciwpadaczkowy<sup>(1,7,8)</sup>. Odmienności między poszczególnymi wynikami dotyczą czasu ujawnienia się różnicy ogólnej sprawności intelektualnej. Laevitt i wsp. stwierdzali ją już u dzieci w wieku 18 miesięcy, Wiśniewska dopiero u dzieci 8-letnich. Różne wyniki uzyskiwano także, oceniając poszczególne sfery intelektualne u potomstwa matek leczonych kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi w ciąży. W badaniach przeprowadzonych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi ta grupa dzieci wykazywała znamienne niższe wyniki w ocenie ilorazu pełnego i w skali wykonawczej, podczas gdy w skali słownej różnicy nie zaobserwowano, podobnie jak w ocenie pamięci, percepcji słuchowej i wymowy. Natomiast Lösche i wsp. większe różnice między sprawnością intelektualną u obu grupach potomstwa matek chorych na padaczkę znajdowali w skalach słownych, a także oceniających motorykę i percepcję wizualną<sup>(8)</sup>. Na ogół badacze nie analizują poziomu intelektualnego dzieci w zależności od rodzaju leku stosowanego w ciąży lub też nie stwierdzają takiej różnicy w swoich badaniach. Jeżeli fenytoina i prymidon były stosowane jako jeden ze składników politerapii w ciąży, to potomstwo osiągnęło niższe wartości ogólnej sprawności intelektualnej niż grupy kontrolne, efekt ten był jednak nie do uchwycenia przy stosowaniu obu wymienionych leków w monoterapii<sup>(2)</sup>. W ostatnim okresie ukazało się kilka badań wskazujących na mniej korzystne wyniki oceny neurologicznej i neuropsychologicznej dzieci narażonych w okresie płodowym na kwas walproinowy w porównaniu z grupami dzieci, których matki były w ciąży leczone innymi preparatami<sup>(3,13,14)</sup>. Oprócz oceny ogólnej sprawności intelektualnej do oceny dysfunkcji neurologicznych u dzieci najczęściej stosowane są skale wg Touwena<sup>(15)</sup> lub Prechtla<sup>(16)</sup>. Dzięki nim można wychwycić minimalne dysfunkcje neurologiczne, które spotyka się u potomstwa matek chorych na padaczkę. Koch i wsp. u 17,5% dzieci 6-letnich z grupy kontrolnej odnotowali minimalne dysfunkcje neurologiczne w porównaniu z 31% potomstwa matek chorych na padaczkę<sup>(2)</sup>, natomiast wśród dzieci narażonych w okresie płodowym na politerapię matek lekami przeciwpadaczkowymi u 54 i u 32% potomstwa

matek leczonych jednym lekiem. Mimo znacznych rozbieżności odsetkowych nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy między grupami. Trzy badania z 2005 roku, porównujące wpływ różnych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych przez matkę na występowanie dysfunkcji neurologicznych i zaburzeń poznawczych u ich dzieci, wskazują, że potomstwo narażone w okresie płodowym na kwas walproinowy wykazuje niższy poziom intelektualny, gorsze wyniki szkolne oraz ma więcej deficytów minimalnych w badaniu neurologicznym niż przy innych lekach przeciwpadaczkowych<sup>(3,13,14)</sup>. Również inne leki, w tym karbamazepina stosowana przez matki w ciąży, także nie są obojętne dla dalszego rozwoju funkcji poznawczych u potomstwa, chociaż wpływ ten okazuje się mniej istotny niż kwasu walproinowego.

Nadal interesujące w aspekcie wpływu długofalowego leków stosowanych w ciąży na funkcje poznawcze i stan neurologiczny są badania Kocha i wsp. Autorzy ci, obserwując 40 noworodków matek z padaczką od urodzenia do 6. roku życia, zbadali korelacje między stanem neurologicznym u noworodka a neurologicznymi i psychologicznymi następstwami pod koniec okresu katamnezy. Stan neurologiczny w 6. roku życia dzieci nie miał związku z liczbą napadów w okresie ciąży u matki, z neurologiczną skalą optymalności wg Prechtl'a u noworodków, stężeniem leków przeciwpadaczkowych we krwi pępowinowej, a także „skalą apatii” ocenianą u noworodków. Dzieci z zespołem nadpobudliwości rozpoznawanym u noworodków narażonych w okresie płodowym na wpływ fenobarbitalu i fenytoiny nie wykazywały neuropsychologicznych dysfunkcji w 6. roku życia. Jedynie u tych, których matki były leczone kwasem walproinowym, znajdowano statystycznie znamienne częściej minimalne objawy dysfunkcji neurologicznych. Mimo braku statystycznych korelacji wiele dzieci z dysfunkcjami było narażonych w wieku noworodkowym na działanie wysokiego stężenia kwasu walproinowego we krwi pępowinowej. Stężenie pochodnych kwasu walproinowego i jego głównych metabolitów często może być zwiększone w kompartmentcie płodowym, a płód i noworodek są wówczas narażone na szczególnie wysoki poziom aktywnej postaci wolnego kwasu walproinowego<sup>(17)</sup>. Podczas ciąży leki przeciwpadaczkowe, w tym również kwas walproinowy, mogą być przyczyną zaburzeń migracji neuronalnej, tworzenia się mieliny i procesów metabolicznych związanych z prawidłowym procesem dojrzewania układu nerwowego. Dotychczasowe badania sugerują, że niskie stężenia leków przeciwpadaczkowych nie wywierają wpływu hamującego na wzrost neuronów i nie powodują ich uszkodzenia<sup>(18)</sup>. Niewątpliwie patogenezą teratogennego wpływu leków przeciwpadaczkowych w rozwijającym się mózgu nie jest dotychczas dostatecznie poznana. Pogłębienie znajomości tego procesu wymaga dalszych badań doświadczalnych, genetycznych i klinicznych.

#### WIELOCZYNNIKOWY CHARAKTER ZABURZEŃ POZNAWCZYCH U DZIECI

Nowe badania kliniczne w grupach oceniających perspektywę rozwoju intelektualny dzieci wskazują ponownie na znany

fakt, że funkcje poznawcze są uwarunkowane wieloczynnikowo. Wpływ leków stosowanych w ciąży jest istotnie modyfikowany przez szereg innych czynników. Wspólnie działanie kilku czynników jest powodem zwiększającego się ryzyka niższego poziomu ogólnej sprawności intelektualnej u potomstwa matek chorych na padaczkę. Wskazują na to ostatnio opublikowane badania populacyjne<sup>(13)</sup>. Oceniano w nich ogólną sprawność umysłową, wynik badania neurologicznego wg Touwena oraz wynik badania neuropsychologicznego u 39 dzieci matek leczonych podanych w ciąży monoterapią. Badanie to było przeprowadzone metodą ślepej próby. Wyniki oceny neurologicznej i psychologicznej były niższe u dzieci narażonych w czasie ciąży na wpływ kwasu walproinowego niż karbamazepiny. Okazało się jednak, że matki leczone kwasem walproinowym osiągały niższe wyniki w badaniach psychologicznych i miały znamienne niższy stopień edukacji. Autorzy podkreślają w ten sposób ważny wpływ czynników środowiskowych na stan neuropsychologiczny dziecka. Okazuje się, że wpływ ogólnej sprawności intelektualnej matki na poziom intelektualny osiągany przez dzieci narażone na działanie leków przeciwpadaczkowych w okresie płodowym nie jest jednak jednoznaczny. Badania Lösche i wsp. przeprowadzone z włączeniem dzieci z grupy kontrolnej i oceną wieloczynnikową w poszukiwaniu specyficznych czynników ryzyka obniżających sprawność funkcji poznawczych u potomstwa matek chorych na padaczkę nie wskazują, aby poziom inteligencji matki miał jakiś szczególny (odmienny niż w grupie kontrolnej) wpływ na rozwój psychologiczny dzieci<sup>(8)</sup>. Vinten i wsp. zwracają uwagę, że padaczka kobiet leczonych pochodnymi kwasu walproinowego przebiega w sposób mniej korzystny, również w ciąży<sup>(13)</sup>. Autorzy ci zauważyli znamiennej negatywną korelację między liczbą napadów toniczno-klonicznych w ciąży a poziomem ilorazu inteligencji u potomstwa wg skali słownej w grupie 249 dzieci ocenianych pod tym kątem. Tylko kilka dotychczasowych badań podkreśla związek między liczbą napadów toniczno-klonicznych w ciąży i niższym poziomem intelektualnym u potomstwa<sup>(8,19)</sup>, inni takiego związku nie potwierdzają<sup>(1,2)</sup> lub podkreślają, że tylko napady częściowe w ciąży stanowią czynnik ryzyka obniżonego ilorazu inteligencji u potomstwa<sup>(12)</sup>. Na szczególne znaczenie środowiska dla osiąganego poziomu rozwoju umysłowego dzieci matek chorych na padaczkę zwrócili uwagę Lösche i wsp. na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej<sup>(6)</sup>. Poziom socjoekonomiczny rodziny, w której rozwija się dziecko, jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka mniej optymalnego poziomu intelektualnego dziecka matki chorej na padaczkę ( $p=0,001$ ), podczas gdy wpływ politerapii stosowanej u matki jest istotny, aczkolwiek mniejszy ( $p=0,01$ ). Ciekawe, że wpływ środowiska ujawnia się dopiero w 5. roku życia dziecka, a nie jest zauważalny we wcześniejszym okresie rozwoju. Również płęć męska dziecka stanowi czynnik ryzyka mniej korzystnego rozwoju, dotyczy to chłopców badanych po 6. roku (nie wcześniej). Relacje między różnymi czynnikami wpływają na modyfikację znaczenia negatywnego politerapii, np. negatywnego wpływu politerapii, nie obserwuje się u dziewczynek posiadających dobre warunki socjoekonomiczne. Grupując czynniki ryzyka według wielkości ich znamienności, Lösche i wsp. w stosunku do

5-letnich dzieci potomstwa matek chorych na padaczkę wymieniają: stan socjoekonomiczny rodziny, politerapię matek i płę dziecka<sup>(8)</sup>. Koch i wsp. podkreślają, że niski stan socjoekonomiczny rodziny jest związany z gorszymi wynikami w ocenie neuropsychologicznej dzieci zarówno w grupie potomstwa matek chorych na padaczkę, jak i w grupie kontrolnej, ale dzieci narażone na politerapię w okresie życia płodowego osiągają znamienne gorsze wyniki<sup>(2)</sup>. W ocenie neurologicznej potomstwa matek chorych na padaczkę bierze się pod uwagę również inne parametry oceny, np. wyniki badań elektroencefalograficznych u dzieci. Stwierdzono, że potomstwo matek, które chorowały na padaczkę uogólnioną, znamienne częściej ujawnia zmiany ogniskowe w badaniach elektroencefalograficznych (iglice ogniskowe). Ogniskowe zmiany napadowe u potomstwa mogą być wykładnikiem minimalnego uszkodzenia neuronalnego. Znaczenie tego rodzaju zmian dla późniejszego stanu neurologicznego i przyszłości dzieci nie zostało dostatecznie wyjaśnione. Wendorff i Juchniewicz potwierdzili badaniami prospektywnymi, że u 7% potomstwa matek chorych na padaczkę ujawniają się napady padaczkowe w pierwszej dekadzie życia<sup>(5)</sup>. Badania własne (2001) wykazały, że dwa czynniki dotyczące padaczki matki, tj. wystąpienie choroby u matki w dzieciństwie i obecność napadów nieświadomości, stanowią czynniki ryzyka ujawnienia się napadów u potomstwa do 10. roku życia. Niewątpliwie, współcześnie wpływ różnych czynników związanych z padaczką u matki i środowiskiem na stan psychologiczny i neurologiczny potomstwa nie jest jednak znaczący. Wśród nich najbardziej istotne są politerapia i warunki socjoekonomiczne rodziny.

Wszystkie dotychczasowe badania nie obejmują jednak wystarczająco licznych grup potomstwa, a metody oceny stosowane przez różnych autorów różnią się istotnie, uniemożliwiając dostatecznie wiarygodne porównanie wyników, co sprawia, że problem pozostaje nie do końca rozwiązany.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Wiśniewska B.: Ocena rozwoju psychoruchowego, umysłowego oraz funkcji poznawczych u dzieci matek chorych na padaczkę – badania prospektywne. *Neurol. Dziec.* 2000; 9: 9-24.
- Koch S., Titze K., Zimmerman R.B. i wsp.: Long-term neuropsychological consequence of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40: 1237-1243.
- Eriksson K., Viinikainen K., Monkonen A. i wsp.: Children exposed to valproate in utero-population based evaluation of risks and confounding factors for long neurocognitive development. *Epilepsy Res.* 2005; 65: 189-200.
- Kaplan P.W.: Reproductive health effects teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (supl. 4): 13-23.
- Wendorff J., Juchniewicz B.: Występowanie padaczki, jej rodzaje i przebieg w pierwszej dekadzie życia potomstwa matek chorych na padaczkę – badania prospektywne. *Przeg. Lek.* 2001; 58 (supl. 1): 37-40.
- Wendorff J., Kociszewska J., Rebeš Z. i wsp.: Epilepsie bei Mütter als Risikofaktor für psychische und psychosomatische Entwicklung bei Kindern im 2. Lebensjahr. *Ciba-Geigy Verlag, Wien* 1993: 449-451.
- Leavitt A.M., Yerby M.S., Robinson N. i wsp.: Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring's at 12 months. *Neurology* 1992; 42 (supl. 5): 141-143.
- Lösche G., Steinhausen H.C., Koch S. i wsp.: The psychological development of children of epileptic parents II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 961-966.
- Steinhausen H.C., Lösche G., Koch S. i wsp.: The psychological development of children of epileptic parents I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 955-960.
- Kociszewska J.: Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka u ciężarnych chorych na padaczkę na przebieg okresu adaptacyjnego noworodków. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, 2000.
- Matheisal A., Szmuda M., Mazurkiewicz-Beldzińska M.: Influence of maternal epilepsy on pre-, peri- and neonatal complications-population based study. *Neuropediatrics*. 10<sup>th</sup> International Child Neurology Congress 2006: 136.
- Hirano T., Fujioka K., Motehiro O. i wsp.: Physical and psychomotor development in offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (supl. 8): 53-57.
- Vinten J., Adab N., Kini V. i wsp.: Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005; 64: 949-954.
- Adab N., Jacey A., Smith D.: Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J. Neur. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
- Touwen B.C.: Examination of the child with minor neurological dysfunction. *Clin. Dev. Med.* 1979; 71: 1-72.
- Prechtel H.F., Beitema D.J.: Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen. Thieme, Stuttgart 1976.
- Nau H., Rating D., Hauser J. i wsp.: Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 219: 768-777.
- Bergery G.K., Smaiman K.F., Schrier B.K. i wsp.: Adverse effects of phenobarbital on morphological and biochemical development of fetal mouse spinal cord neurons in culture. *Ann. Neurol.* 1981; 9: 584-589.
- Gajly E., Kantola-Sorsa E., Granstrom M.L.: Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1990; 32: 403-414.